



**Marcin Stajszczyk¹, Eugeniusz J. Kucharz², Bogdan Batko³, Marek Brzosko⁴, Sławomir Jeka⁵,
Mariusz Korkosz⁶, Anna Kotulska², Piotr Leszczyński⁷, Maria Majdan⁸, Włodzimierz Samborski⁹,
Jerzy Świerkot¹⁰, Piotr Wiland¹⁰**

¹Oddział Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności im. gen. J. Ziętka w Ustroniu

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³Oddział Reumatologii Malopolskiego Centrum Reumatologii, Immunologii i Rehabilitacji Szpitala Specjalistycznego im. Józefa Dietla w Krakowie

⁴Klinika Reumatologii, Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

⁵Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Jana Bizuela w Bydgoszczy

⁶Oddział Reumatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, Zakład Reumatologii i Balneologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁷Katedra Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

⁸Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁹Katedra Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Ortopedyczno-Rehabilitacyjny Szpital Kliniczny im. Wiktora Degi w Poznaniu

¹⁰Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową spondyloartracją — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego

Treatment with secukinumab in patients with axial spondyloarthritis — the Polish Society for Rheumatology experts' statement

STRESZCZENIE

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) to przewlekła, autozapalna choroba reumatologiczna charakteryzująca się przewlekłym procesem zapalnym, uszkodzeniem strukturalnym stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu radiograficznym oraz wzmożoną osteogenezą w szkielecie osiowym. Aktualne wytyczne dotyczące leczenia systemowego w ZZSK obejmują niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α). Inhibitory TNF stanowią bardzo skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów z osiową spondyloartracją, ale część chorych nie odpowiada na stosowane leczenie lub występują u nich objawy niepożądane. W ostatnich latach zainteresowania skupiły się nad rolą IL-17 w patogenezie spondyloartracji jako potencjalnego celu terapii. Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym przeciwko IL-17A, którego skuteczność w leczeniu

pacjentów z ZZSK potwierdzono w badaniach klinicznych. W dwóch badaniach 3 fazy sekukinumab zmniejszał aktywność choroby w stopniu porównywalnym z inhibitorami TNF z jednoczesnym dobrym profilem bezpieczeństwa. Leczenie sekukinumabem prowadziło także do istotnej poprawy jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia oraz do zmniejszenia stopnia niesprawności i zmęczenia u pacjentów z aktywnym ZZSK. Wyniki 2-letniej obserwacji sugerują ponadto, że terapia sekukinumabem zmniejsza progresję zmian radiograficznych w kręgosłupie, co wymaga potwierdzenia w kontrolowanym badaniu w dłuższym horyzoncie czasowym. Sekukinumab jest pierwszym lekiem biologicznym innym niż inhibitory TNF zarejestrowanym do leczenia pacjentów z ZZSK w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 2: 110–118

Słowa kluczowe: sekukinumab; interleukina 17A; osiowa spondyloartracja; zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Stajszczyk
Oddział Reumatologii i Chorób
Autoimmunologicznych,
Śląskie Centrum Reumatologii,
Rehabilitacji
i Zapobiegania Niepełnosprawności
im. Gen. J. Ziętka
ul. Szpitalna 11, 43–450 Ustroń
e-mail: marcin.stajszczyk@mp.pl

WPROWADZENIE

Spondyloartrypatia osiowa (*axial spondyloarthritis*, axSpA) jest zapalną chorobą reumatyczną, której głównym objawem klinicznym jest przewlekły ból i stopniowe ograniczenie ruchomości stawów osiowych. Jest to wynik procesu zapalnego obejmującego stawy krzyżowo-biodrowe oraz stawy kręgosłupa. Choroba ma charakter postępujący i bardzo często doprowadza do całkowitego zarośnięcia stawów i skostnienia więzadeł, co skutkuje klinicznie sztywnością kręgosłupa. Według danych światowych częstość występowania szacuje się na około 0,3–0,4% populacji. Początek choroby ma miejsce w młodym wieku, a szczyt zachorowań około 30.–40. roku życia. To powoduje, że skutki społeczne i ekonomiczne choroby są o wiele większe niż w przypadku innych chorób zapalnych układu kostno-stawowego, których szczyt zachorowania przypada na starszy wiek pacjentów [1].

Rozpoznanie choroby względem pierwszych objawów bywa opóźnione nawet do 10 lat, co daje małe szanse na skuteczne leczenie i zachowanie prawidłowej ruchomości kręgosłupa oraz sprawności fizycznej.

POSTACIE KLINICZNE

Termin axSpA zgodnie z rekomendacjami ASAS obejmuje pacjentów spełniających zmodyfikowane kryteria nowojorskie rozpoznania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), które wymagają określonego zaawansowania uszkodzenia stawów krzyżowo-biodrowych w konwencjonalnym badaniu radiograficznym (tzw. radiograficzna axSpA), oraz pacjentów z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego — którzy w konwencjonalnym badaniu radiograficznym nie spełniają kryteriów nowojorskich dla ZZSK (tzw. nieradiograficzna axSpA) [2]. Do osiowych SpA zalicza się także postać osiową łuszczycowego zapalenia stawów.

Choroba może przebiegać z zajęciem tylko szkieletu osiowego, ale u części pacjentów ma charakter heterogeny z jednoczesnym występowaniem tak zwanych objawów obwodowych, czyli zapalenia stawów obwodowych (*synovitis*), przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*). Ponadto w przebiegu choroby często dochodzi do zapalnych manifestacji pozastawowych, takich jak zapalenie błony naczyniowej oka (najczęściej przedniego od-

cinka), łuszczyca i nieswoiste zapalne choroby jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i *colitis ulcerosa*).

LECZENIE TRADYCYJNE

Aktualnie obowiązujące rekomendacje leczenia axSpA zostały opublikowane wspólnie przez ASAS i EULAR w 2016 roku i stanowią aktualizację rekomendacji z 2010 roku w oparciu o nowe badania kliniczne i opinie ekspertów [2]. Zawierają one 13 wytycznych, z czego dwie są nowe, dwie powstały z podziału jednej poprzedniej, a jedna została usunięta. Zgodnie z nimi leczenie pacjentów z axSpA powinno obejmować współpracę lekarzy różnych specjalności z uwagi na zróżnicowanie kliniczne choroby, a cały proces terapii powinien być koordynowany przez reumatologa. Głównym celem terapii jest poprawa jakości życia pacjentów poprzez kontrolę objawów klinicznych, takich jak przewlekły ból, hamowanie zapalenia, zapobieganie uszkodzeniu strukturalnemu stawów, zachowanie/przywrócenie sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie. Leczenie powinno obejmować metody nefarmakologiczne oraz farmakologiczne [2, 3].

Lekami pierwszego rzutu są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stosowane w maksymalnej zalecanej i tolerowanej dawce. Stwierdzenie nieskuteczności terapii NLPZ jest możliwe po zastosowaniu co najmniej 2 leków z tej grupy przez okres 4 tygodni łącznie i braku efektu klinicznego wyrażonego aktywną chorobą zgodnie z wartością złożonych wskaźników aktywności choroby, jak ASDAS co najmniej 2,1 lub BASDAI co najmniej 4 [2].

LECZENIE BIOLOGICZNE

Niepowodzenie terapii NLPZ jest wskazaniem do zastosowania leków biologicznych z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (iTNF [*tumor necrosis factor alpha*]) oraz nowego leku biologicznego hamującego aktywność IL-17A (iIL-17). Spośród wszystkich leków biologicznych stosowanych aktualnie w leczeniu axSpA, cztery iTNF mogą być stosowane, zarówno w radiograficznej (ZSK), jak i nieradiograficznej postaci axSpA — adalimumab, etanercept, certolizumab pegol i golimumab. Kwalifikacja do terapii dwoma pozostałymi lekami — infliksymabem, będącym inhibitorem TNF-alfa oraz sekukinumabem, będącym inhibitorem IL-17A — wymaga obecności uszkodzenia strukturalnego w sta-

wach krzyżowo-biodrowych, odpowiadającego zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim ZZSK w konwencjonalnym badaniu radiograficznym [2, 3].

Nowością w rekomendacjach jest zalecenie uwzględnienia przez lekarzy reumatologów podwyższonego stężenia CRP we krwi oraz aktywnych zmian zapalnych w badaniu MR przed kwalifikacją do leczenia biologicznego, jako predyktorów dobrej odpowiedzi na terapię.

Punkt 9 rekomendacji mówi, że leczenie biologiczne powinno być rozważone u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia tradycyjnego. Druga część tej wytycznej wskazuje, że „aktualną praktyką jest rozpoczęcie leczenia od iTNF”. Taki zapis wynika, jak podkreślono, z długiej obecności leków z grupy iTNF w praktyce klinicznej i zebranego doświadczenia dotyczącego ich skuteczności i bezpieczeństwa. Zaznaczono, że podobny zapis zawarty był w poprzednich rekomendacjach EULAR odnośnie leczenia RZS w chwili wejścia do praktyki klinicznej leków o innych mechanizmach działania niż hamowanie TNF-alfa. Analogiczna sytuacja ma miejsce obecnie w leczeniu axSpA. Zapis ten nie ogranicza możliwości zastosowania leku z grupy iIL-17 w pierwszej linii leczenia biologicznego. Należy zaznaczyć, że stopień rekomendacji dla obu leków w pierwszej linii to A, a poziom dowodów to 1a dla iTNF oraz 1b dla iIL-17 [2].

W przypadku niepowodzenia terapii iTNF w pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie drugiego iTNF lub iIL-17. W przypadku sekwencyjnej terapii iTNF stopień rekomendacji to B, a poziom dowodów 2, natomiast w przypadku zmiany na lek z grupy iIL-17 stopień rekomendacji i poziom dowodów są wyższe — A i 1b, odpowiednio [2].

Autorzy rekomendacji zwracają uwagę na brak dostępnych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia iTNF po niepowodzeniu terapii iIL-17, ale uważają, że takie postępowanie może mieć uzasadnienie, choć aktualnie brak jest dowodów naukowych mogących stanowić podstawę takiej rekomendacji. Konieczne są badania kliniczne potwierdzające założoną hipotezę [2].

Nowa wytyczna nr 11 mówi, że u pacjentów z utrzymującą się remisją należy rozważyć zmniejszenie dawkowania leku biologicznego, przy czym można zarówno zmniejszyć dawkę leku lub, co jest preferowane w praktyce, wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami leku [2].

Niewątpliwym postępowaniem w terapii axSpA jest rejestracja pierwszego leku o innym mechanizmie działania niż hamowanie TNF-alfa, którego skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone w badaniach klinicznych. Znalazło to odzwierciedlenie w aktualnych rekomendacjach.

Pozycjonowanie leku u pacjentów z axSpA w codziennej praktyce klinicznej wymaga znajomości mechanizmu działania, profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności klinicznej sekukinumabu, zarówno w odniesieniu do objawów stawowych — osiowych i obwodowych, w tym takich jak zapalenie przyczepów ścięgniastych i palców, ale także manifestacji pozastawowych, jak *uveitis*, łuszczyca oraz zapalne choroby jelit.

ROLA INTERLEUKINY-17 W PATOGENEZIE SPONDYLOARTROPATII ZAPALNYCH

W początkowym okresie badań nad patogenezą SpA kluczową rolę przypisywano komórkom Th1 oraz TNF-alfa. Kolejne lata przyniosły dowody na istotne znaczenie szlaku IL-17–IL-23 w rozwoju choroby, co stało się podstawą rozpoczęcia badań klinicznych oceniających skuteczność hamowania IL-17A u pacjentów z SpA. Interleukina 17A produkowana jest przez wiele komórek odgrywających ważną rolę w indukowaniu i podtrzymywaniu stanu zapalnego, jak makrofagi, komórki tuczne, neutrofile oraz limfocyty T — przede wszystkim CD4+, czyli Th17 ale także cytotoksyczne CD8+ oraz komórki T gamma/delta. IL-17A oddziałuje na liczne komórki biorące udział w patogenezie objawów klinicznych SpA, jak makrofagi, neutrofile, keratynocyty, komórki śródbłonna, fibroblasty, chondrocyty oraz osteoblasty i osteoklasty [4].

Badania genetyczne wykazały, że polimorfizm genu receptora IL-23 (rs11209026, Arg381Gln) stanowi mechanizm protekcyjny przed rozwojem ZZSK poprzez zaburzenie zdolności komórek Th17 do produkcji IL-17 pod wpływem IL-23 [5].

Ponadto zaobserwowano zdolność indukowania produkcji IL-17 i IL-23 przez HLA-B27 w badaniach *in vitro*, a u transgenicznych myszy HLA-B27 dodatnich zwiększoną ekspansję Th17 i syntezę IL-17 [6, 7]. Dodatkowo w badaniach na zwierzętach nadprodukcja IL-23 indukowała chorobę zbliżoną do SpA u ludzi z zapaleniem przyczepów ścięgniastych, osteoporozą oraz wzmożonym kościotworzeniem [8, 9].

U chorych na ZZSK obserwuje się zwiększoną liczbę wielu komórek produkujących IL-17, zarówno w krążeniu, jak w tkankach objętych zapaleniem, w tym komórek Th17 u pacjentów we wczesnym okresie SpA niezależnie od obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MR, a makrofagi chorych na ZZSK produkują zwiększone ilości IL-23 [10–13].

SKUTECZNOŚĆ SEKUKINUMABU U CHORYCH NA ZESZTYWIAJĄCE ZAPALENIE STAWÓW KRĘGOSŁUPA W BADANIACH KLINICZNYCH

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k przeciwko IL-17A. W badaniach klinicznych lek stosowany był, zarówno w postaci dożylniej (nasyce nie), jak i podskórnej oraz w różnych dawkach (150 i 75 mg). Aktualne zalecenia dotyczące dawkowania określają, że rozpoczynając terapię pacjent powinien otrzymać sekukinumab w dawce 150 mg podskórnie w odstępach tygodniowych przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie 150 mg podskórnie w odstępach miesięcznych.

Skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu u pacjentów z ZZSK oceniona została w dwóch badaniach klinicznych 3 fazy — MEASURE 1 (n = 371) oraz MEASURE 2 (n = 219) [14–18]. Do obu badań zakwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem ZZSK na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, z aktywną chorobą (BASDAI i ból kręgosłupa na skali VAS co najmniej 4) pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce. Ankyloza kręgosłupa była kryterium wykluczającym w obu badaniach. Ponadto do leczenia sekukinumabem mogli zostać zakwalifikowani pacjenci, u których stwierdzono nieadekwatną odpowiedź na leczenie jednym (ale nie dwoma lub więcej) iTNF. W badaniu MEASURE 1 stanowili oni 29%, a w badaniu MEASURE 2 39%, co umożliwiło późniejszą analizę skuteczności i bezpieczeństwa leku w tej populacji pacjentów [14].

Aktualnie dla praktyki klinicznej istotne są dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku w dawce 150 mg, która jest zarejestrowana w ZZSK. W badaniu MEASURE 1 pacjenci otrzymali dożylnie dawkę nasycającą (10 mg/kg) w 0, 2, i 4. tygodniu, a następnie co miesiąc 150 lub 75 mg, vs. placebo podskórnie. W 16. tygodniu odpowiedź ASAS20 uzyskało 61% pacjentów otrzymujących lek w dawce

150 mg, a ASAS40 49% spośród nich, co było znamienne lepszą odpowiedzią niż w grupie placebo [14].

W badaniu MEASURE 2 pacjenci otrzymali dawkę nasycającą leku 150 lub 75 mg w formie podskórnej co tydzień w pierwszym miesiącu oraz kontynuowali terapię w odstępach miesięcznych vs. placebo. Odpowiedź ASAS20, ASAS40 i ASAS5/6 w grupie leczonej dawką 150 mg wynosiła w 16. tygodniu 61%, 36% i 43%, odpowiednio, co także było znamienne statystycznie. W obu badaniach częściowa remisja według ASAS osiągnięta została w 16. tygodniu przez kilkanaście procent chorych, co nie różniło się znamienne od wyniku w grupach otrzymujących placebo [14].

Ponadto wykazano istotną poprawę względem grupy placebo w takich parametrach, jak stężenie hsCRP, wartość BASDAI (zmniejszenie w 16. tygodniu o 2,2) oraz poprawę jakości życia (SF-36 PCS, EQ-5D) i zmęczenia (FACIT-Fatigue) [14, 18]. W 2017 roku opublikowano wyniki 2-letniej obserwacji z badania MEASURE 2 [15], które potwierdzają rosnącą skuteczność terapii w odniesieniu do odpowiedzi ASAS20, ASAS40 i ASAS5/6 (71,5%, 47,5% oraz 50%, odpowiednio), a także BASDAI (–2,9) oraz wartości SF-36 PCS, EQ-5D i FACIT-Fatigue. Co ciekawe pomimo wcześniejszych różnic w skuteczności dawki 150 mg i 75 mg, w 104. tygodniu terapii skuteczności obu dawek dla odpowiedzi ASAS20, ASAS40 i BASDAI była taka sama (71,5%, 47,5% oraz spadek o 2,9, odpowiednio) [15]. Dane te uzasadniają u pacjentów z utrzymującą się remisją próbę zmniejszenia dawkowania leku zgodnie z rekomendacjami.

Bardzo ważną obserwacją z obu badań jest wykazanie skuteczności klinicznej sekukinumabu u pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii jednym iTNF [16]. W obu badaniach skuteczność sekukinumabu w grupie nieleczonej iTNF była wyższa, ale nadal w grupie leczonej wcześniej iTNF pozostawała znamienne większa w porównaniu z placebo w 16. tygodniu. W badaniu MEASURE 2 skuteczność sekukinumabu 150 mg w grupie nieleczonej i leczonej wcześniej iTNF względem placebo w 16. tygodniu dla odpowiedzi ASAS20 wynosi odpowiednio 68% vs. 31% (nieleczeni) oraz 50% vs. 24% (leczeni), a dla ASAS40 odpowiednio 43% vs. 18% (nieleczeni) oraz 25% vs. 0% (leczeni) [16].

W 52. tygodniu odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS20 i ASAS40 w grupie nieleczonej iTNF to 82% i 59%, a w grupie

leczonej iTNF 64% i 45%, odpowiednio. Opublikowane ostatnio wyniki 2-letniej obserwacji pokazują rosnącą skuteczność sekukinumabu 150 mg w populacji chorych po niepowodzeniu terapii iTNF względem 52. tygodnia — dla odpowiedzi ASAS20 85% vs. 59%, a dla odpowiedzi ASAS40 50% vs. 45%. Podobny wzrost odsetka odpowiedzi w 104. tygodniu względem 52. tygodnia zaobserwowano dla dawki 75 mg [16].

Bardzo ważnym wyznacznikiem długoterminowej skuteczności terapii w SpA w tym w ZZSK jest wpływ leków na postęp zmian strukturalnych. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na możliwą skuteczność NLPZ w tym aspekcie w pewnej populacji pacjentów. Wczesne badania z zastosowaniem iTNF nie dały jednoznacznej odpowiedzi na pytanie dotyczące ich skuteczności w hamowaniu progresji radiologicznej w ZZSK. Porównanie stopnia progresji osteogenezy za pomocą zmiany wskaźnika mSASSS (*modified Stoke Ankylosing Spondylitis Scoring System*) w okresie 2 lat leczenia iTNF (wzrost o 0,8–0,9) z danymi dla tak zwanych historycznej populacji kontrolnej nieleczonej biologicznie z badania OASIS (wzrost o 0,9–1,3) nie potwierdzało wpływu żadnego z iTNF na hamowanie postępu zmian strukturalnych (syndesmofitów). Nowsze badania pokazują, że skuteczność iTNF w tym względzie może się ujawnić po długim czasie terapii (ok. 8 lat) lub w przypadku wcześniejszego rozpoczęcia terapii na początkowym etapie choroby, czyli w okresie nieradiologicznym.

W badaniu MEASURE 1 po 2 latach terapii sekukinumabem postęp zmian strukturalnych oceniony na podstawie zmiany mSASSS wynosił 0,3 dla całej leczonej populacji oraz 0,38–0,52 w grupie pacjentów z czynnikami predykcjami szybkiej progresji radiologicznej, jak płeć męska, obecność syndesmofitów w badaniu wyjściowym, palenie tytoniu oraz podwyższone stężenie CRP we krwi [17]. U ponad 80% pacjentów nie obserwowano progresji radiologicznej w okresie 2 lat terapii. Porównanie tych wyników z danymi historycznymi z innych badań nie jest możliwe z uwagi na różnice w założeniach badań i populacjach leczonych pacjentów (np. dłuższy czas trwania choroby i wyższa wartość mSASSS wyjściowo w badaniach historycznych). Dane z badania MEASURE 1 sugerują istotny wpływ hamowania IL-17 na progresję radiologiczną, jednak brak odpowiedniej grupy kontrolnej uniemożliwia ich ostateczną interpretację i wymaga potwierdzenia w kontrolowanym badaniu prospektywnym w dłuższym horyzoncie czasowym [17].

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA SEKUKINUMABU U PACJENTÓW ZE ZESZTYWIAJĄCYM ZAPALENIEM STAWÓW KRĘGOSŁUPA W BADANIACH KLINICZNYCH

Częstość występowania wszystkich działań niepożądanych w obu badaniach klinicznych (MEASURE 1 i 2, dane zbiorcze dla 571 pacjentów) w grupach leczonych sekukinumabem względem grup otrzymujących placebo nie różniła się znamienne statystycznie w okresie zaślepionej fazy badania do 16. tygodnia. W okresie 2-letniej obserwacji w badaniu MEASURE 1 najczęstszymi objawami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów leczonych sekukinumabem były zapalenie nosa i gardła, biegunka, ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, dyslipidemia oraz grypa, a w badaniu MEASURE 2 zapalenie nosa i gardła, zakażenia górnych dróg oddechowych, biegunka, ból głowy i nadciśnienie tętnicze [14–18].

Występowanie działań niepożądanych o specjalnym znaczeniu, takich jak zakażenie *Candida*, choroba Leśniowskiego-Crohna, nowotwory oraz poważne incydenty sercowo-naczyniowe (zawał serca, udar mózgu, nagła śmierć sercowa) było bardzo rzadkie (0,3–1,0%). Biorąc pod uwagę fizjologiczną rolę IL-17 szczególnie zainteresowanie budzi częstość infekcji *Candida*, która była niska u leczonych sekukinumabem, ale większa niż u pacjentów otrzymujących placebo. Infekcje *Herpes* w badaniu MEASURE 2 stwierdzono u 1,9% chorych leczonych dawką 150 mg. Neutropenia występowała u 3,1% pacjentów w badaniu MEASURE 1 i u 0,9% w badaniu MEASURE 2 (neutropenia 3. stopnia wystąpiła tylko u jednego pacjenta stosującego dawkę 150 mg w obu badaniach, nie obserwowano neutropeni 4. stopnia u chorych stosujących dawkę 150 mg) [14–18].

W żadnym z badań klinicznych nie raportowano istotnego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, tak jak miało to miejsce w badaniach klinicznych z zastosowaniem iTNF. Nie obserwowano także przypadków reaktywacji gruźlicy oraz zakażeń oportunistycznych [14–18]. W badaniu wykorzystującym model *in vitro* sekukinumab nie powodował reaktywacji *M. tuberculosis* w przeciwieństwie do adalimumabu [19], co może wskazywać na większe bezpieczeństwo terapii sekukinumabem w grupie pacjentów z utajoną gruźlicą lub narażonych na kontakt z chorym pacjentem.

Immunogenność leku jest bardzo niska i wynosi 0,3% w badaniach klinicznych. Wiąże się to z większym bezpieczeństwem terapii

oraz prawdopodobnie brakiem występowania wtórnej nieskuteczności leczenia w mechanizmie neutralizacji leku przez przeciwciała przeciwlukowe [14–18].

MIEJSCE SEKUKINUMABU W LECZENIU PACJENTÓW ZE ZESZTYWIAJĄCYM ZAPALENIEM STAWÓW KRĘGOSŁUPA

Wyniki badań klinicznych MEASURE 1 i 2 potwierdzają, że sekukinumab znajduje praktyczne zastosowanie w leczeniu pacjentów z ZZSK z dominującymi objawami osiowymi, zarówno w pierwszej linii po niepowodzeniu terapii NLPZ, jak i po niepowodzeniu terapii jednym iTNF. Zastosowanie sekukinumabu w drugiej linii leczenia należy rozważyć szczególnie w przypadku pierwotnej nieskuteczności iTNF. W przypadku wcześniejszej nieskuteczności dwóch iTNF efektywność sekukinumabu nie jest znana. W świetle tych danych w aktualnej praktyce klinicznej zastosowanie sekukinumabu jako trzeciego leku biologicznego u chorych na ZZSK może być uzasadnione, jeśli przyczyną odstawienia jednego lub obu wcześniej stosowanych iTNF była nietolerancja lub działania niepożądane. Oczywiście nie można wykluczyć skuteczności sekukinumabu także u pacjentów po nieskuteczności więcej niż jednego iTNF biorąc pod uwagę inny mechanizm działania leku.

Należy podkreślić, że do chwili publikacji stanowiska brak jest dowodów na skuteczność sekukinumabu u pacjentów z nieradiograficzną postacią SpA oraz u pacjentów z ZZSK z ankylozą kręgosłupa.

Niska immunogenność sekukinumabu i brak powstawania przeciwciał neutralizujących lek w trakcie terapii to niewątpliwe korzyści kliniczne. Szczególnie istotne u pacjentów z axSpA, u których leki biologiczne stosowane są przeważnie bez metotreksatu w monoterapii. U pacjentów leczonych wcześniej iTNF, u których doszło do wtórnej utraty skuteczności w mechanizmie neutralizacji leku przez przeciwciała wybór w kolejnej linii sekukinumabu wydaje się racjonalny.

Ponadto u pacjentów z wyjściowo zaburzoną funkcją wątroby lub u pacjentów, u których doszło do istotnego wzrostu aktywności transaminaz w trakcie leczenia iTNF, będącego powodem przerwania terapii, także należy rozważyć zastosowanie w kolejnej linii preferencyjnie sekukinumabu.

Dotychczasowe wyniki badań klinicznych i doświadczeń wskazują na brak ryzyka

reaktywacji gruźlicy w trakcie leczenia sekukinumabem, ale w praktyce badanie w kierunku utajonej gruźlicy oraz leczenie chemioprophylaktyczne w przypadku dodatniego wyniku są zalecane przed włączeniem leczenia. Niemniej jednak sekukinumab może być lekiem z wyboru u pacjentów, u których potencjalne ryzyko reaktywacji lub narażenia na zarażenie prątkiem *de novo* jest duże.

Biorąc pod uwagę heterogenność przebiegu klinicznego axSpA, w szczególnych sytuacjach klinicznych istotna jest znajomość wpływu leku na inne niż osiowe manifestacje choroby, takie jak zapalenie stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych, zapalenie palców, łuszczykowe zmiany skórne i paznokci, zapalenie błony naczyniowej oka oraz zapalenie jelit.

Wyniki badań klinicznych u pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów (ŁZS) FUTURE 1 i 2 [20–22] wskazują na skuteczność sekukinumabu w leczeniu zapalenia stawów obwodowych oraz łuszczykowych zmian skórnych, w tym łuszczyki dłoni i stóp (badanie GESTURE) oraz paznokci (badanie TRANSFIGURE) [23–25].

Do chwili publikacji stanowiska brak jest publikacji wyników z fazy zaślepionej badań klinicznych u pacjentów z ZZSK (MEASURE 1 i 2) i ŁZS (FUTURE 1 i 2) dotyczących skuteczności sekukinumabu w leczeniu zapalenia przyczepów ścięgniastych i zapalenia palców [20, 21].

W 2017 roku opublikowano wyniki 2-letniej obserwacji z badania FUTURE 1 z uwzględnieniem wpływu leku na ustępowanie objawów *enthesitis* i *dactylitis* [26]. Przed włączeniem leczenia sekukinumabem objawy *enthesitis* występowały u 63%, a *dactylitis* u 51% chorych. W 104. tygodniu całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych odnotowano u 73% i 76% stosujących dawkę 150 mg i 75 mg, odpowiednio. Zapalenie palców ustąpiło całkowicie u 82% i 84%, odpowiednio. Prezentowane wyniki dotyczą fazy otwartej badania, dlatego brak grupy kontrolnej utrudnia jednoznaczne określenie skuteczności sekukinumabu w terapii tych objawów [26].

Publikacje badań klinicznych sekukinumabu u chorych z ZZSK (MEASURE 1 i 2) i ŁZS (FUTURE 1 i 2) nie zawierają wyników oceny skuteczności leku u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka w przebiegu tych dwóch chorób reumatycznych. Inne badania kliniczne oceniające skuteczność sekukinumabu w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka

przynoszą niejednoznaczne wyniki. W jednym z badań (37 pacjentów) sekukinumab zastosowany w dawce 30 mg/kg *i.v.* (2 podania leku w odstępie 4 tygodni) lub 10 mg/kg *i.v.* (4 podania leku co 2 tygodnie) lub 300 mg *s.c.* (4 podania leku co 2 tygodnie) powodował poprawę kliniczną i odsetek remisji w różnym stopniu zależnym od dawki i drogi podania — największy odsetek poprawy i remisji dla dawki 30 mg/kg *i.v.* (72% i 27%), a najmniejszy dla dawki 300 mg *s.c.* (33% i 16%) [27]. Analiza wyników 3 badań klinicznych III fazy u pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka w przebiegu choroby Behceta oraz niezwiązanych z tą chorobą (SHIELD — 118 pacjentów, INSURE — 31 pacjentów, ENDURE — 125 pacjentów), oceniających skuteczność różnych dawek podskórnych sekukinumabu (300 mg co 2 tygodnie oraz 300 mg co 4 tygodnie oraz 150 mg co 4 tygodnie) względem placebo, nie wykazała skuteczności leku w osiągnięciu pierwszorzędnego punktu końcowego jakim była redukcja nawrotów zapalenia lub poprawa stopnia zmętnienia ciała szklistego po odstawieniu towarzyszącego leczenia immunosupresyjnego [28]. Wyniki tych badań sugerują, że do osiągnięcia skuteczności sekukinumabu w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka potrzebne są duże dawki leku podawanego dożylnie, co może pozwolić na uzyskanie terapeutycznych stężeń leku w miejscu aktywnego zapalenia.

Podobnie brak jest dowodów wskazujących na skuteczność sekukinumabu w leczeniu

nieswoistych chorób zapalnych jelit. W opublikowanych badaniach u pacjentów z ZZSK w trakcie terapii sekukinumabem obserwowano w pojedynczych przypadkach wystąpienie lub zaostrzenie już istniejącej choroby Leśniowskiego-Crohna, ale częstość tych incydentów była bardzo niska i nie różniła się znacząco od częstości w populacji pacjentów z ZZSK. Podobnie łączna analiza pacjentów leczonych sekukinumabem w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy (3430 pacjentów), ŁZS (974 pacjentów) i ZZSK (571 pacjentów) nie wykazała zwiększonego ryzyka występowania chorób zapalnych jelit w porównaniu z obserwowanymi w tych populacjach chorych [29].

Dawkowanie leku jeden raz na miesiąc po pierwszych 4 tygodniach terapii może stanowić dodatkowe ważne kryterium wyboru leku po uwzględnieniu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa u poszczególnych pacjentów.

PODSUMOWANIE

Sekukinumab jest pierwszym i obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem biologicznym o innym niż iTNF mechanizmie działania, którego skuteczność w leczeniu ZZSK została potwierdzona w badaniach klinicznych. Pozycjonowanie sekukinumabu w leczeniu pacjentów z ZZSK powinno należeć do lekarza prowadzącego terapię z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji pacjenta, manifestacji klinicznych choroby oraz profilu bezpieczeństwa.

ABSTRACT

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, autoinflammatory rheumatic disease characterized by chronic inflammation, structural damage in the sacroiliac joint detectable with X-rays (radiographic axial spondyloarthritis) and a new bone formation in the axial skeleton. Current systemic therapeutic strategies in AS include application of non-steroidal anti-inflammatory drugs and tumour necrosis factor inhibitors (TNFi). TNFi have been shown to be highly effective in the treatment of active axial spondyloarthritis but some patients become unresponsive to or cannot tolerate these drugs. Recent interest has focused on the proinflammatory cytokine IL-17 as a potential treatment target in axial spondyloarthritis. Secukinumab is a fully human monoclonal an-

tibody that selectively binds to IL-17A. Clinical trials of secukinumab in AS patients have demonstrated significant therapeutic benefit as compared to placebo. Two placebo-controlled phase 3 trials with secukinumab showed a reduction in disease activity similar to that shown for TNFi with good safety profile. Secukinumab also provides significant improvements in health-related quality of life and reduces functional impairment and fatigue in patients with active AS. Two-year results also suggest a low progression of spinal radiographic changes, which have to be confirmed in longer-term controlled studies. Secukinumab is the first non-TNF biologic approved for the treatment of AS in the US and European Union.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 2: 110–118

Key words: secukinumab; interleukin 17A; axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis

1. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12(5): 282–295, doi: [10.1038/nrrheum.2016.42](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.42), indexed in Pubmed: [27052489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052489/).
2. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): 978–991, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210770](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770), indexed in Pubmed: [28087505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087505/).
3. Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2017; 3(1): e000396, doi: [10.1136/rmdopen-2016-000396](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000396), indexed in Pubmed: [28176964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28176964/).
4. Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016; 28(4): 359–367, doi: [10.1097/BOR.0000000000000301](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000301), indexed in Pubmed: [27152702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27152702/).
5. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al. Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Biologics in RA Genetics and Genomics Study Syndicate (BRAGGS) Steering Committee, Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK). Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet*. 2007; 39(11): 1329–1337, doi: [10.1038/ng.2007.17](https://doi.org/10.1038/ng.2007.17), indexed in Pubmed: [17952073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17952073/).
6. Colbert RA, Turner MJ, DeLay ML, et al. HLA-B27 misfolding activates the IL-23/IL-17 axis via the unfolded protein response in transgenic rats: evidence for a novel mechanism of inflammation. *Arthritis Rheum*. 2007; 54: S515.
7. Glatigny S, Fert I, Bleton MA, et al. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(1): 110–120, doi: [10.1002/art.33321](https://doi.org/10.1002/art.33321), indexed in Pubmed: [21905004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21905004/).
8. Abe Y, Ohtsuiji M, Ohtsuiji N, et al. Ankylosing enthesitis associated with up-regulated IFN-gamma and IL-17 production in (BXSb x NZB) F(1) male mice: a new mouse model. *Mod Rheumatol*. 2009; 19(3): 316–322, doi: [10.1007/s10165-009-0166-0](https://doi.org/10.1007/s10165-009-0166-0), indexed in Pubmed: [19357807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19357807/).
9. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012; 18(7): 1069–1076, doi: [10.1038/nm.2817](https://doi.org/10.1038/nm.2817), indexed in Pubmed: [2272566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2272566/).
10. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(3): R95, doi: [10.1186/ar3370](https://doi.org/10.1186/ar3370), indexed in Pubmed: [21689402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21689402/).
11. Jansen DT, Hameetman M, van Bergen J, et al. IL-17-producing CD4+ T cells are increased in early, active axial spondyloarthritis including patients without imaging abnormalities. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54(4): 728–735, doi: [10.1093/rheumatology/keu382](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu382), indexed in Pubmed: [25288779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25288779/).
12. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(1): 99–109, doi: [10.1002/art.33396](https://doi.org/10.1002/art.33396), indexed in Pubmed: [21968742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21968742/).
13. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(6): 1647–1656, doi: [10.1002/art.24568](https://doi.org/10.1002/art.24568), indexed in Pubmed: [19479869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19479869/).
14. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. MEASURE 1 Study Group, MEASURE 2 Study Group. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015; 373(26): 2534–2548, doi: [10.1056/NEJMoa1505066](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505066), indexed in Pubmed: [26699169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699169/).
15. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, et al. MEASURE 2 study group. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of patients with active ankylosing spondylitis through 2 years: Results from a phase 3 study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1002/acr.23233](https://doi.org/10.1002/acr.23233), indexed in Pubmed: [28235249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28235249/).
16. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. MEASURE 2 Study Group. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(3): 571–592, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210023](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210023), indexed in Pubmed: [27582421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27582421/).
17. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. MEASURE 1 study group. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): 1070–1077, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-209730](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209730), indexed in Pubmed: [27965257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27965257/).
18. Deodhar AA, Dougados M, Baeten DL, et al. Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1). *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(12): 2901–2910, doi: [10.1002/art.39805](https://doi.org/10.1002/art.39805), indexed in Pubmed: [27390130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390130/).
19. Kapoor N, Kammüller M, Kolattukudy PE. FRI0025 No Reactivation of Dormant Mycobacterium Tuberculosis in Human in Vitro Granuloma Model after anti-IL-17A Treatment, in Contrast To anti-TNF α Treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016; 75(Suppl 2): 434.2–434, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-eular.3311](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.3311).
20. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. FUTURE 1 Study Group. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2015; 373(14): 1329–1339, doi: [10.1056/NEJMoa1412679](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412679), indexed in Pubmed: [26422723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26422723/).
21. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 386(9999): 1137–1146, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)61134-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61134-5), indexed in Pubmed: [26135703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135703/).
22. Kucharz EJ, Stajszczyk M, Batko B, et al. Zastosowanie sekukinumabu w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Forum Reumatol*. 2017; 3(2).
23. Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(1): 70–80, doi: [10.1016/j.jaad.2016.07.058](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.058), indexed in Pubmed: [27707593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27707593/).

24. Reich K, Sullivan J, Arenberger P. Secukinumab is effective in subjects with moderate to severe plaque psoriasis with significant nail involvement: 16 week results from the TRANSFIGURE study. Reich K, Sullivan J, Arenberger P. ed. Presented at: 23rd World Congress of Dermatology; Vancouver, Canada; June 8-15 2015.
25. Armstrong AW, Vender R, Kircik L. Secukinumab in the Treatment of Palmoplantar, Nail, Scalp, and Pustular Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016; 9(6 Suppl 1): S12–S16, indexed in Pubmed: [28439342](#).
26. Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, et al. FUTURE-1 Study Group. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69(3): 347–355, doi: [10.1002/acr.23111](#), indexed in Pubmed: [27696786](#).
27. Letko E, Yeh S, Foster CS, et al. AIN457A2208 Study Group. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology*. 2015; 122(5): 939–948, doi: [10.1016/j.ophtha.2014.12.033](#), indexed in Pubmed: [25638011](#).
28. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2013; 120(4): 777–787, doi: [10.1016/j.ophtha.2012.09.040](#), indexed in Pubmed: [23290985](#).
29. Schreiber S, Sands BE, Deodhar A, et al. OP0113 No Increased Incidence of Inflammatory Bowel Disease among Secukinumab-Treated Patients with Moderate To Severe Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis: Data from 14 Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016; 75(Suppl 2): 97.2–98, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-eular.3684](#).